

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Metabolismo do Ferro, Novas Ferramentas de Diagnóstico e Terapêutica das Patologias Associadas

Catarina Alexandra Bernardo Araújo

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Metabolismo do Ferro, Novas Ferramentas de Diagnóstico e Terapêutica das Patologias Associadas

Documento Provisório

Catarina Alexandra Bernardo Araújo

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador:

Prof. Auxiliar, Doutora Maria Cristina Marques.

2017

Resumo

O transporte de oxigénio é assegurado pela proteína intracelular hemoglobina. Cada subunidade contém um grupo heme e no centro desse grupo existe um ião ferro. É esta característica que torna possível o transporte de oxigénio.

O ferro é um elemento bastante importante para a actividade celular. Todavia, níveis desadequados do mesmo podem provocar doenças. Quando os níveis de ferro são inferiores ao esperado, estamos na presença de anemia ferropénica, porém quando estes níveis se encontram elevados, estamos perante um caso de hemocromatose. Por esta razão é importante que os níveis desse metal sejam cuidadosamente regulados.

A hepcidina é um pequeno péptido sintetizado nos hepatócitos que funciona basicamente como um controlador central do metabolismo do ferro. A desregulação deste péptido está na origem de diversos processos patológicos relacionados com os distúrbios de ferro. Uma deficiência em hepcidina pode provocar uma sobrecarga de ferro (hemocromatose), enquanto que um excesso deste péptido leva ao desenvolvimento de anemias. Devido a isto a hepcidina tornou-se numa ferramenta chave para o diagnóstico.

O organismo consegue obter ferro através de duas fontes distintas: da dieta e da reciclagem do ferro proveniente da destruição das hemácias.

Na dieta, o ferro é principalmente absorvido no epitélio intestinal do duodeno e na parte proximal do jejuno. Esta absorção pode ser facilitada por algumas substâncias ácidas. O transporte do ferro do lúmen intestinal até à circulação sanguínea ocorre em 3 fases. A captação e internalização de ferro localizada na membrana do enterócito, transporte intracelular e transporte para o plasma.

No caso da reciclagem de ferro, a parte que provém da degradação das hemácias é de extrema relevância para o organismo. As hemácias durante o seu ciclo de vida podem sofrer alterações bioquímicas, tornando-as senescentes. Essa característica funciona como uma sinalização para o macrófago. Este processo é denominado de eritose. As hemácias sinalizadas são fagocitadas pelos macrófagos e os seus componentes degradados. Nesta digestão proteolítica, o grupo heme é libertado e o ferro armazenado no macrófago. Através da ferroportina existente no macrófago, o ferro é oxidado a ceruloplasmina. Assim, poderá ser transportado até à medula óssea, onde pode participar na formação de novas hemácias.

O diagnóstico das patologias associadas ao ferro passa pelo hemograma, uma ferramenta essencial, e por testes séricos, como ferro sérico, saturação da transferrina, receptor solúvel da transferrina, capacidade total de ligação ao ferro e hepcidina.

Em relação à terapêutica, ela é distinta para cada patologia associada ao ferro. No caso da anemia ferropénica, a primeira abordagem é a reposição dietética. Porém, também pode ser administrado ferro oral ou ferro intravenoso quando a anemia é mais grave. Na hemocromatose, a flebotomia é o tratamento de primeira linha.

É notória a importância do ferro e inegável que estamos numa era de re-descoberta deste metal e de novas funções em que este está envolvido, nomeadamente no sistema imunitário inato.

Palavras-chave: ferro, hepcidina, hemácia, anemia, hemocromatose.

Abstract

Oxygen transport is ensured by an intracellular protein, hemoglobin. Each subunit contains a heme group and in the center of each group there is an iron. It's this feature that makes the transport of each iron possible.

Iron is an important element for all kinds of cellular activity. However, inadequate levels can cause diseases. When iron levels are lower than expected we are in presence of an iron deficiency anemia, but when the opposite happens, what occurs is hemochromatosis. For this reason, it is really important that the levels of this metal are carefully regulated.

Hepcidin is a small peptide synthesized in the liver cells (hepatocytes) and basically works as a central controller of the iron metabolism. The deregulation of this peptide can be the origin of several pathological processes related to iron disorders. Hepcidin deficiency can lead to an excessive amount of iron in the bloodstream (hemochromatosis). On the other hand, an excess of hepcidin can lead to anemia development. For all these reasons, hepcidin has become an important key for the diagnosis.

The human body has the ability to obtain iron from two sources: diet and the recycling of iron from the destruction of red blood cells.

In terms of the diet, iron is mainly absorbed in the intestinal epithelium of the duodenum and in the proximal part of the jejunum. This absorption can be favored by certain acidic substances. The iron transportation from the intestinal lumen to the bloodstream occurs in three phases. Firstly the uptake and internalization of iron which happens in the enterocyte membrane, then the intracellular transportation and finally the transport into the plasma.

In respect to iron recycling, the part that comes from the degradation of red blood cells is very important for the organism. During their life cycle red blood cells can undergo biochemical changes, rendering them senescent. This particular feature acts as a signal for the macrophages. It is called eryptosis. The red blood cells are phagocytosed by macrophages and their components are degraded. In this proteolytic digestion, the heme group is released and the iron is stored in the macrophage. Through the ferroportin existent in the macrophage, iron is oxidized in to ceruloplasmin. Thus, it can be transported to the bone marrow, where it can participate in the creation of new red blood cells.

The diagnosis of iron-related pathologies is mainly achieved by means of a hemogram, an essential tool, and by certain serum tests, such as iron, transferrin saturation, soluble transferrin receptor, total iron binding capacity and hepcidin.

Regarding therapeutics, it is different for each pathology. When we are in the presence of anemia, the first approach is dietary replacement. However, oral iron or intravenous iron may be prescribed as well when the case is more severe. In hemochromatosis, phlebotomy is the first-line treatment.

The importance of iron is clear and it is undeniable that we are in an era of rediscovery of this metal and new functions in which it is involved, namely in the innate immune system.

Key-words: Iron, hepcidin, red blood cells, anemia, hemochromatosis.

Índice

1. Introdução	1
2. Ferro	3
2.1. O que é? De onde vem? Para que serve?	3
3. Hemostase do ferro	4
3.1. Absorção/Obtenção de ferro, Distribuição, Metabolização e Eliminação	6
3.2. Reciclagem de ferro pelo sistema mononuclear fagocitário	9
4. Principais patologias associadas ao ferro	13
4.1. Factores etiológicos da anemia ferropénica	13
4.2. Causas patológicas	14
4.3. Consequências da anemia ferropénica	14
4.4. Hemocromatose	15
5. Diagnóstico de patologias associadas ao ferro	16
6. Terapêutica das patologias associadas ao ferro	18
6.1. Ferro oral – Terapia de reposição	19
6.2. Ferro – Terapia intravenosa	20
6.3. Tratamento da hemocromatose	20
6.3.1. <i>Flebotomia (sangria)</i>	20
6.3.2. <i>Terapia com quelantes</i>	21
7. Conclusões	21
Referências bibliográficas	22

Lista de figuras

Figura 1. Estrutura quaternária da Hemoglobina e estrutura química do grupo Heme	2
Figura 2. Estrutura da molécula de hepcidina.....	4
Figura 3. Regulação do ferro através da proteína hepcidina	5
Figura 4. Papel da hepcidina na inflamação.....	6
Figura 5. Mecanismo da absorção de ferro no enterócito e proteínas envolvidas no processo.....	9

Abreviaturas

AINES: Anti-inflamatório não esteróide

BP: Batofenantrolina

BPM: Proteína morfológica óssea

BPS: Ácido batofenantrolinadissulfonatosódico

CHCM: Concentração de hemoglobina média

DCytb: Ferroredutase

DMT-1: Transportador do ferro divalente

E. coli: *Escherichia coli*

EPO: Eritropoietina

FPN: Ferroportina

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

Hb: Hemoglobina

HFE: Proteína da hemacromatose

HIFS: Hypoxia-inducible transcription factors

HPC1: Proteína transportadora do grupo heme

HREs: Hypoxia-responsive elements

IgG: Imunoglobulina G

IL-6: Interleucina 6

Nu: Núcleo

PHD: Prolyl dehydrogenase

PSAP: Prosaposin

RDW: Distribuição do volume de hemácias

T3: Triiodotironina

TfR: Receptor da transferrina

Trf: Transferrina

Trf2: Receptor de transferrina 2

VCM: Volume corpuscular médio

VHL: Von Hippel-Lindau

VPM: Volume plaquetário médio

1. Introdução

O sangue é constituído por duas partes: o plasma e a porção celular, que por sua vez contém glóbulos vermelhos (eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos) e também plaquetas (trombócitos), perfazendo um total de aproximadamente 5L num homem adulto de 70kg. Relativamente às funções do sangue no corpo humano, as mesmas revestem-se de extrema importância e englobam o transporte de oxigénio, nutrientes e iões, bem como de elementos provenientes do metabolismo que serão excretados, ao mesmo tempo que funciona como uma solução tampão entre as células e o ambiente circundante.(1)

A hematopoiese é o processo pelo qual as células sanguíneas são geradas. Todos os componentes celulares do sangue têm origem num precursor em comum, uma célula mãe que depois irá diferenciar-se em diferentes células filhas consoante os estímulos. A hematopoiese, em adultos, tem lugar maioritariamente na medula óssea. O processo de hematopoiese é regulado por várias citocinas e fatores de crescimento, sendo que a eritropoietina (hormona/glicoproteína), que é produzida nos rins, é a principal reguladora da formação dos eritrócitos.(1)

Em homeostase, a eritropoietina é libertada pelos rins em situações de hipóxia. Irá, assim, agir directamente nas células mãe da medula óssea e estimular a proliferação, maturação e libertação de novos eritrócitos.(1)

Estes, também denominados de hemácias, consistem em células bicôncavas privadas de núcleo, e é essa estrutura única que lhes permite maximizar a sua área de superfície e facilitar a difusão de oxigénio pela membrana celular. Por não possuírem mitocôndria, dependem primariamente da glicólise para suprir as suas necessidades metabólicas.(1)

De modo a que as hemácias possam desempenhar as suas funções, as suas membranas celulares têm que ser resistentes, para poderem suportar pressões elevadas, e ao mesmo tempo suficientemente flexíveis para lhes permitir fluir pelos capilares. Por fim, o citoesqueleto proteico fornece às membranas destas células o suporte que necessitam.(1)

O transporte de oxigénio é assegurado pela hemoglobina (ver figura 1), uma proteína intracelular quaternária (duas subunidades α e duas subunidades β), na qual cada subunidade contém um grupo heme, proteína capaz de comportar um ião de ferro. A existência do átomo de ferro é a característica que torna possível o transporte do oxigénio, uma vez que o ferro tem a capacidade de se ligar ao oxigénio molecular. Consequentemente, em situações normais, cada eritrócito poderá transportar até quatro moléculas de oxigénio (uma por cada átomo de ferro contido no grupo heme).(1)

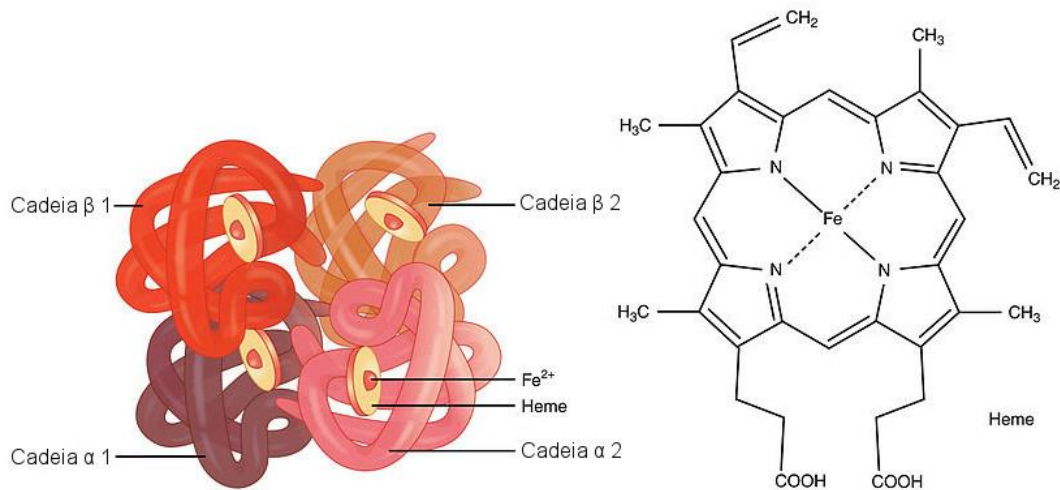


Figura 1- Estrutura quaternária da Hemoglobina e estrutura química do grupo Heme(2)

No entanto, podem acontecer alterações hematológicas funcionais que afetam o transporte de oxigênio.

A anemia, uma condição caracterizada pelo número reduzido de hemácias, decréscimo da concentração de hemoglobina, ou ambos, é normalmente a manifestação de algum processo patológico ou anormalidade. Embora existam inúmeras causas para a anemia, na maior parte dos casos ela é devida ao excesso de perda ou destruição de hemácias, ou à produção reduzida ou deficiente de hemácias. As manifestações mais comuns da anemia estão relacionadas com o transporte ineficaz e insuficiente de oxigênio, como por exemplo, fadiga, falta de ar, intolerância ao exercício, etc.(1)

A deficiência em ferro é a maior causa de anemia a nível mundial, podendo ocorrer devido a dietas pobres em ferro, má absorção intestinal ou perdas consistentes de sangue (úlceras ou neoplasias). Uma vez que o ferro é o componente funcional da hemoglobina (ver figura 1), a sua ausência irá levar a uma diminuição da síntese dessa proteína e consequentemente, ao comprometimento da capacidade de transporte de oxigênio das hemácias. (1)

2. Ferro

2.1. O que é? De onde vem? Para que serve?

O ferro é um elemento químico metálico de transição situado no bloco d da tabela periódica que permite a ligação da hemoglobina ao oxigénio. Tal como muitos destes metais, ele pode assumir vários estados de oxidação, adquirindo, por exemplo, um número de oxidação +3, que gera o ião férrico que é praticamente insolúvel em pH fisiológico. Essa característica permite-lhe uma maior facilidade na recepção de electrões, garantindo assim uma participação em inúmeros mecanismos celulares. Esses atributos permitem assim o seu transporte pela corrente sanguínea. O ferro é, como já foi referido, um elemento fundamental para um grande número de funções celulares, sendo a função mais importante o transporte de oxigénio. A um nível sistémico é a medula óssea que mais ferro consome, já que necessita de utilizar uma grande quantidade deste elemento no processo de síntese da hemoglobina, por sua vez necessária para a síntese das hemácias. Todos os dias são perdidas pequenas quantidades de ferro do nosso organismo, através da urina, suor, fezes e também células da descamação da pele, sendo por isso essencial a sua constante reposição. Com o intuito de manter o equilíbrio deste processo, a quantidade de ferro perdida pelos vários mecanismos deve ser restaurada através da ingestão de alimentos ricos neste elemento (fígado, marisco, gema de ovo, salsa, legumes verdes, nozes, alguns cereais, etc.).(3)(4)(5)

A homeostasia do ferro é essencialmente controlada no epitélio intestinal, local de absorção activa do mesmo. Trata-se de um mecanismo dinâmico em que a fracção absorvida pode ser aumentada ou diminuída por feedback negativo, dependendo sempre do estado do balanço do ferro no organismo. Maiores reservas de ferro levam a uma diminuição da absorção do mesmo, enquanto que a carência desse elemento, em situações não ligadas a distúrbios na absorção, irá levar a uma maior absorção intestinal de forma a repor a homeostasia. (1)(3)(4)(5)

Na ausência de distúrbios, o corpo contém uma reserva considerável de ferro, que se encontra principalmente no fígado na forma da proteína ferritina. A ferritina funciona como um tampão contra a carência de ferro, repondo as necessidades férricas no organismo quando necessário, alterando os seus níveis séricos para que sejam sempre estáveis. Em relação à localização corporal do ferro: cerca de 50% do ferro total do corpo encontra-se na hemoglobina, 25% está associado a outras proteínas contendo o grupo heme e células do corpo, e o restante 25% está contido na ferritina hepática. (1)(3)(4)(5)

3. Hemostase do ferro

O ferro é um elemento fundamental para vários mecanismos, todavia também pode ser extremamente nefasto para o organismo devido à sua acção catalítica na produção de radicais livres de oxigénio. Foi por essa razão que ao longo de todo o processo evolutivo os seres vivos começaram a desenvolver sistemas de regulação sistémicos referentes ao metabolismo do ferro, e é nesse âmbito que vamos ao encontro de um péptido não há muito descoberto, mas que revolucionou o nosso olhar perante o controlo dos níveis de ferro, a hepcidina. (5)(6)

A hepcidina (ver figura 2) é um péptido humano composto por 25 aminoácidos. É sintetizada nos hepatócitos, tem propriedades antimicrobianas, circula no plasma e tem uma excreção realizada através da urina.(5)(6)

Um papel importante que a hepcidina desempenha no plasma é a sua ligação ao único exportador celular do ferro, a ferroportina (ver figura 3). De seguida, ela internaliza a ferroportina e procede consequentemente à sua degradação lisossomal. (5)(6)

No plasma a hepcidina circula ligada a uma proteína transportadora, a α -2-microglobulina. A sua expressão é mediada através da BPM (uma proteína morfogenética óssea) e tem como vias de sinalização JAK2/STAT3. A produção de hepcidina é homeostaticamente regulada a partir de 3 mecanismos: anemia, inflamação e hipóxia. O excesso de hepcidina promove o desenvolvimento de anemias. (5)(6)

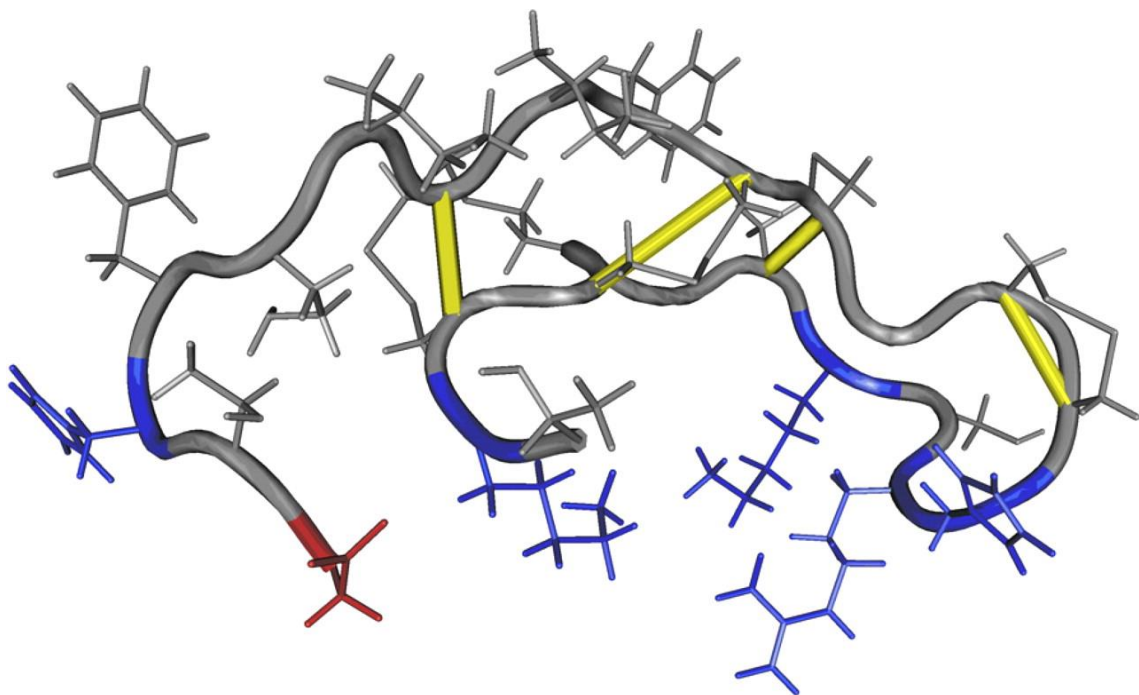


Figura 2- Estrutura da molécula de hepcidina(6)

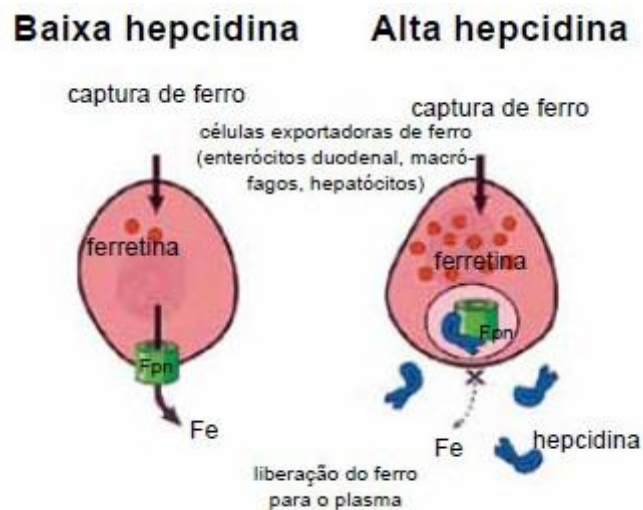


Figura 3- Regulação do ferro através da proteína hepcidina(7)

Quando existe hipóxia, há um aumento na produção de eritropoietina para compensar o fraco aporte de oxigénio aos tecidos. Isto também sucede quando temos uma anemia. Em ambos os casos a produção de hepcidina tem que ser diminuída. O principal sistema regulador no caso da hipóxia envolve os *Hypoxia Inducible Factors* (HIFs) que são factores de transcrição que derivam de uma resposta da célula às alterações de concentração de oxigénio. Estes factores de transcrição são compostos por 3 subunidades: a HIF1 α , HIF2 α E HIF3 α . (5)(8)

Em condições normais a subunidade HIF α é hidroxilada pela *Prolyl Dehydrogenase* (PHD) que actua através da via ubiquitina-proteossoma pelo factor *Von Hippel-Lindau* (VHL) que é um factor supressor tumoral. Em hipóxia ou numa situação de deficiência de ferro, a inativação do factor HIF α não ocorre, ou seja, é uma subunidade estável. Isto permite que o HIF α se ligue à subunidade HIF β nuclear, promovendo a formação de um dímero que se liga à região do promotor dos genes das *Hypoxia-Responsive Elements* (HREs) que, por sua vez garante a transcrição dos genes associados à hipóxia. Um desses genes é o gene da eritropoietina (EPO), gene esse que é produzido pelo rim. (5)(8)

Tal como se pode ver na figura 4, num processo inflamatório, mais propriamente aquando de uma anemia da inflamação, há um aumento da produção de hepcidina. Este processo é mediado por uma citocina, a interleucina-6 (ou IL-6). Este mecanismo tem contribuição de uma via de sinalização JAK/STAT3. (8)(9)(10)(11)

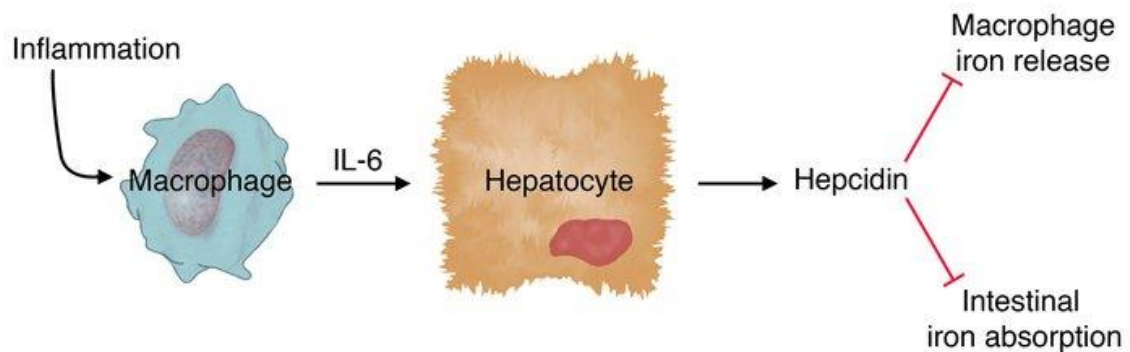


Figura 4- Papel da hepcidina na inflamação(12)

3.1. Absorção/Obtenção de ferro, Distribuição, Metabolização e Eliminação

Num adulto saudável a quantidade total de ferro no organismo não excede as 4g. O mesmo pode estar armazenado ou em circulação.

Cerca de 3g encontram-se incorporadas na hemoglobina e 0,75g apresentam-se na forma de ferritina ou hemossiderina no fígado, medula óssea e baço. Aproximadamente 4% do ferro está situado na mioglobina (músculo), peroxidases e citocromo-oxídases e, finalmente, uma percentagem de 0,18% está ligada à transferrina no plasma.(13)(3)

O organismo obtém ferro por duas fontes: através da dieta e através da reciclagem do ferro proveniente da destruição dos eritrócitos.(14)

O ferro da dieta é encontrado sob diferentes formas, a heme e não heme ou orgânica e não orgânica. O ferro heme pode ser encontrado mais especificamente nas carnes, como as carnes vermelhas e de caça, fazendo sempre parte integrante da hemoglobina e da mioglobina. Por outro lado, o ferro na forma não heme está presente em um maior leque de alimentos, tanto de origem animal como de origem vegetal. No entanto, o ferro não heme apresenta-se na forma férrica tendo por isso uma baixa solubilidade e, consequentemente, baixa biodisponibilidade. O ferro ferroso tem uma melhor solubilidade e biodisponibilidade.(13)(15)

Numa dieta normal são consumidos diariamente 13mg a 18mg de ferro. Contudo, dessa quantidade apenas 1mg a 2mg é que são absorvidos pelo organismo.(13)(14)

O ferro é absorvido principalmente no epitélio intestinal do duodeno e na parte proximal do jejuno (tirando partido do aumento da superfície de absorção causado pelas vilosidades). A acidez gástrica favorece largamente a passagem de ferro férrico, que provém de uma dieta equilibrada, a ferro ferroso, forma esta que é mais bem absorvida. A absorção também pode ser facilitada por algumas substâncias ácidas, como por exemplo, o ácido ascórbico (vitamina C), o ácido clorídrico e grupos como o sulfidrílo dos aminoácidos que contêm enxofre. A recomendação da ingestão de ferro com sumo de laranja tem origem neste princípio.(3)(13)

O transporte de ferro do lúmen intestinal até à circulação sanguínea ocorre em 3 fases:

1. Captação e internalização de ferro na membrana do enterócito;
2. Transporte intracelular;
3. Transporte para o plasma.

Para haver uma captação de ferro, este tem que inicialmente ser convertido de Fe^{3+} a Fe^{2+} através da Dcytb (como pode ser observado na figura 5). É fundamental esta conversão ocorrer pois a transportadora deste metal, a DMT-1, só consegue exercer a sua função correctamente se este metal se encontrar na forma bivalente, ou seja, com um número de oxidação +2. A internalização do ferro no enterócito é feita através de uma proteína transportadora denominada HCP1, que pode ser encontrada na orla em escova do enterócito. A quantidade de HCP1 é regulada pela quantidade de ferro existente dentro da célula. Caso exista uma deficiência em ferro irá ocorrer uma redistribuição desta proteína para a membrana plasmática. Mas caso haja excesso de ferro intracelular, então a redistribuição é feita no sentido da membrana apical do enterócito para o seu citoplasma. Estes mecanismos reguladores da pós-tradução da proteína levam a que haja um maior aproveitamento do heme proveniente da dieta, antes da eliminação ativa do mesmo através dos movimentos peristálticos do intestino, e evitam também uma desnecessária captação do ferro.(13)(16)(4)(17)

No interior da célula o grupo heme é clivado pela enzima heme-oxigenase que faz libertar o ferro férrico. Este irá fazer parte da mesma pool que o ferro não heme. Caso não seja necessário ao organismo, o ferro ficará armazenado na forma de ferritina, mas caso haja muita necessidade de ferro pelo organismo, o ferro será transportado para fora do enterócito em direcção ao plasma e será transportado pela transferrina.(13)(4)(3)

O principal transportador do ferro do interior do enterócito para o plasma é a ferroportina (FPN) (conforme por ser observado na figura 5). Para que o ferro seja transportado, ele tem que ser oxidado a Fe^{3+} , uma vez que a transferrina sérica tem uma grande afinidade por esta forma férrica. Para essa conversão é utilizada a enzima hephaestina oxidase no duodeno e a ceruloplasmina nos restantes tecidos do organismo. (13)(4)(3)

A proteína da hemocromatose (HFE) interage intimamente com o receptor da transferrina (TfR) e é esta interação que permite a detecção do grau de saturação, e a informação ao enterócito da necessidade ou não de uma absorção de ferro. (18)

O aumento da concentração de ferro livre no plasma e nas células epiteliais intestinais leva a um aumento da transcrição do gene que codifica a ferritina e, consequentemente, ao aumento da síntese da mesma, levando ao aumento do armazenamento do ferro. (3)(13)(19)(16)(17)

No entanto, quando as reservas de ferro se encontram diminuídas, a produção intestinal de ferritina diminui, e isso leva a uma diminuição na quantidade de ferro que se irá ligar à ferritina, diminuindo a quantidade de ferro armazenada. Consequentemente, por existirem menos proteínas de armazenamento, o ferro irá para a corrente sanguínea e ligar-se-á à transferrina. (3)(13)(19)(16)(17)

Este mecanismo de absorção é realizado através de transporte activo nas células da mucosa do duodeno/jejuno e a rapidez de captação é regulada pelas reservas de ferro contidas na própria mucosa. A captação é mais intensa quando as reservas de ferro na mucosa se encontram mais baixas, enquanto que com doses mais elevadas de ferro o mecanismo é regulado partir de um transporte passivo de primeira ordem. (3)(13)(19)(16)(17)

A absorção de ferro também é dependente do tipo de alimento ingerido porque o ferro pode ligar-se a iões carregados negativamente que podem retardar a sua absorção, como por exemplo o ferro que se encontra no fígado animal ingerido é muito mais absorvível do que o ferro que se encontra na gema do ovo, uma vez que o ovo contém fosfatos que se ligam ao ferro formando um complexo insolúvel, não absorvível. (3)(13)(19)(16)(17)

Existem diversos mecanismos que têm um papel importante na regulação da absorção do ferro. Entre eles encontra-se a dificuldade da libertação do ferro da transferrina para os tecidos, devido a uma grande parte de apoferritina no organismo estar saturada de ferro. Como consequência desse processo, a transferrina que outrora continha apenas um terço da saturação de ferro, encontra-se totalmente saturada, não estando assim disponível para aceitar mais ferro proveniente das células da mucosa intestinal. Quando o organismo já apresenta depósitos excessivos de ferro, o fígado diminui a velocidade de produção de apotransferrina, havendo assim uma redução de transporte de ferro. Em consequência desse mecanismo, uma menor quantidade de ferro é absorvida pela apotransferrina intestinal, logo menos ferro pode ser transportado das células epiteliais para o plasma através da transferrina plasmática. (3)(13)(16)(17)

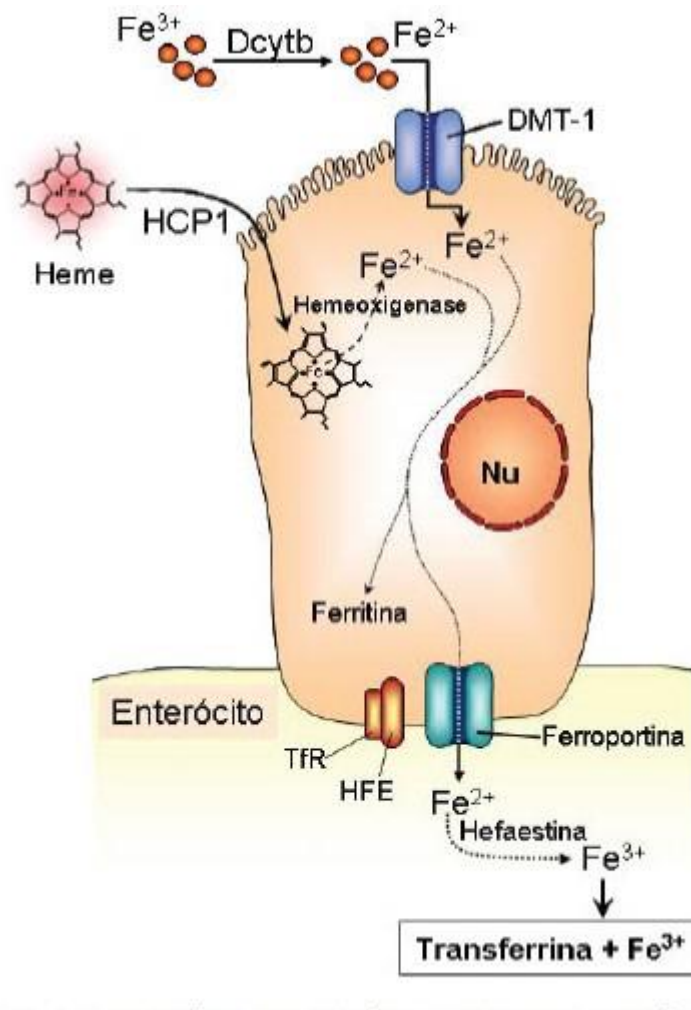


Figura 5. Mecanismo da absorção de ferro no enterócito e proteínas envolvidas no processo(16)

3.2. Reciclagem de ferro pelo sistema mononuclear fagocitário

Uma das funções principais deste sistema multifuncional, para além da imunidade e reparação celular, é o controlo das necessidades metabólicas do ferro. A manutenção dos níveis sistémicos de ferro requer a sua reciclagem, maioritariamente das células senescentes da linhagem vermelha. (4)(16)(17)(20)

O ferro proveniente da degradação das hemácias é muito relevante para o organismo. As hemácias durante o seu período de vida (cerca de 120 dias) podem sofrer um série de alterações bioquímicas, alterações essas que se acumulam na sua superfície, tornando-as senescentes, e funcionando como uma sinalização para o macrófago, para que o mesmo seja capaz de distinguir quais as hemácias que devem ser eliminadas. Este processo é denominado de eriptose ou morte programada, e é característico das células vermelhas. (4)(16)(17)(20)

Este processo de morte programada consiste na minimização do volume das células e externalização de fosfatidilserina, que é reconhecida pelo CD36. De seguida, as hemácias sinalizadas são fagocitadas pelos macrófagos e os seus componentes degradados. Com a digestão proteolítica das hemácias, o grupo heme é libertado, e o ferro proveniente deste processo pode ser armazenado no macrófago, que contém moléculas de ferritina. Alternativamente, o ferro poderá abandonar o macrófago. Através da ferroportina, o ferro é oxidado pela ceruloplasmina sintetizada pelo fígado; o ferro já oxidado é transportado pela transferrina até à medula óssea, onde irá participar no mecanismo de hemoglobinação de novas células. (4)(16)(17)(20)

Circuitos:

O fígado é o órgão que regula os níveis de ferro através de vários mecanismos. Primeiramente através das proteínas e outros transportadores, os hepatócitos sintetizam a transferrina, que irá transportar o ferro na circulação sanguínea, mantendo assim o ferro livre no plasma em níveis baixos. Em segundo lugar, a mais pequena variação dos níveis plasmáticos do ferro irá despoletar uma resposta. Por exemplo, uma dose única de suplemento de ferro irá ser contrabalançada com uma mudança na expressão de hepcidina. (3)(13)(20)

Os hepatócitos também são muito relevantes – são os efectores centrais da fase aguda induzida durante a hemólise extracelular e, conseqüentemente, na produção de haptoglobina e hemopexina que são rapidamente consumidas. A haptoglobina e hemopexina procuram a hemoglobina e o grupo heme livres, respectivamente, e são ligandos para os receptores CD163 e CD91, que estão primariamente presentes em macrófagos. A destruição elevada de hemácias em circulação activa as células de Kupffer que irão responder com a eritrofagocitose. Todavia, estas células têm uma tolerância limitada ao ferro e irão morrer em caso de hemólise massiva. (3)(13)(20)

O fígado irá regular a interacção entre os vários tipos de células envolvidos. Curiosamente, pode existir a transferência directa de ferro dos macrófagos para os hepatócitos após a eritrofagocitose. Em suma, os hepatócitos, células Kupffer e endoteliais irão cooperar para manter a homeostase do ferro no corpo humano. (3)(13)(20)

O baço é o órgão que recicla o ferro em estado estacionário. Os macrófagos irão fagocitar as hemácias em estado estacionário, eliminando mais de 2×10^6 células por segundo (num adulto saudável). Em resposta a um aumento da necessidade de eritrofagocitose, o baço irá também produzir GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), que irá inibir a expressão de FPN1 (ferroportina-1) nos macrófagos. Tem sido proposto que o mecanismo de reciclagem do ferro seja menos eficiente em casos em que o baço esteja sob *stress*. Esta diferença entre o baço e o fígado pode ser devida à alteração da afinidade de ligação dos anticorpos na presença do ferro (o

ferro ferroso e o grupo heme livre interagem com IgG para aumentar a capacidade de reconhecimento dos anticorpos). Particularmente o complexo heme-IgG terá uma capacidade maior de reconhecer antígenos bacterianos e de eliminar a bactéria intacta. Adicionalmente, os complexos Fe-IgG irão proteger o corpo de septicémia por *E. coli*, sugerindo então outra conexão entre a eritrofagocitose e a imunidade adaptativa. (3)(13)(20)

Outro aspecto por trás da reduzida eritrofagocitose no baço em caso de *stress* (incluindo infecções) pode ser o facto da imunidade inata dos macrófagos estar diminuída quando os mesmos contêm ferro, diminuindo a sua capacidade de combater os agentes patogénicos. (3)(13)(20)

Relativamente ao músculo esquelético – poderá ser um circuito fechado para reciclagem do ferro após a miólise. Um mecanismo comparável à reciclagem induzida por hemólise está a ser proposto para o músculo esquelético em condições de rabdomiólise. A rabdomiólise, morte do músculo esquelético, é um risco para a integridade do corpo, dado que a mioglobina contém a proteína heme que pode induzir danos por radicais livres, mediados pelo ião ferro. Adicionalmente, a passagem de mioglobina para a corrente sanguínea e consequentemente para o rim, pode levar a danos renais agudos severos. (3)(13)(20)

Portanto, o músculo esquelético está provido de um mecanismo que irá proteger o corpo dos danos que poderiam ser causados pela mioglobina livre. (3)(13)(20)

O coração é um órgão muito sensível à toxicidade mediada pelo ferro; as doenças que levam ao aumento do ferro, frequentemente afectam o coração. Então, a presença de um mecanismo local de reciclagem do ferro no músculo esquelético levanta a hipótese do mesmo poder acontecer por todo o corpo. Uma vez que a isquémia do miocárdio induz o recrutamento de monócitos, os mesmos poderão encontrar moléculas de mioglobina no seu caminho até à lesão. No entanto, o miocárdio adulto não tem potencial regenerativo, sugerindo que os monócitos que se dirigem a este músculo possam ser diferentes dos que se dirigem ao músculo esquelético em caso de lesão. Em alternativa, é possível que os fibroblastos cardíacos utilizem o ferro reciclado pelos monócitos para proliferação e síntese de colagénio. (3)(13)(20)

Nos vasos sanguíneos o excesso de ferro nos macrófagos arteriais actua como marcador para a arteriosclerose. A acumulação de ferro nos macrófagos arteriais tem sido sugerida como condição que contribui para a patogénese da arteriosclerose, porém um caminho claro para essa contribuição ainda não existe. Verifica-se evidência de comunicação entre reguladores do ferro e o metabolismo do colesterol (sistémico e local, na placa aterosclerótica), no entanto, a falta de conhecimento dos mecanismos subjacentes tem impedido que estas comunicações sejam um alvo terapêutico. (3)(13)(20)

No encéfalo o excesso de ferro leva à neurodegeneração. No sistema nervoso central os macrófagos aparecem como microglia. Após uma hemorragia cerebral, a microglia é capaz de fagocitar os eritrócitos, que poderiam também causar inflamação e danos secundários. Por isso, é assumido que deverão existir também processos de reciclagem no encéfalo. A acumulação local de ferro (principalmente nos neurónios e astrócitos) está ligada a várias doenças neurodegenerativas, mas a existência da transferência de ferro entre a microglia e as restantes células não é clara. (3)(13)(20)

Actualmente existem equipas de investigação a explorar como a microglia irá afectar a função cerebral, homeostase local e a neurodegeneração induzida pelo ferro. O encéfalo humano é, provavelmente, um dos sistemas mais complexos que se conhecem e é essencial explorar as diferentes interacções que ocorrem no mesmo. É fundamental conhecer e compreender como os diferentes tipos de células interagem tanto em situações fisiológicas como perante desafios. É necessário clarificar como o ferro afecta as diferentes funções e células nervosas e como poderemos então interferir e prevenir que o mesmo contribua para doenças do sistema nervoso central. (3)(13)(20)

Na retina é onde o ferro irá agravar os danos causados pela luz. Os fotoreceptores são sensíveis à toxicidade provocada pelo ferro e existe um sistema local para regular o mesmo na retina, incluindo circuitos com hepcidina-FPN1. A retina é, portanto, outro órgão com mecanismos endógenos para manter a homeostase do ferro. (3)(13)(20)

Nos ossos, os osteoclastos são dependentes do ferro; a sua principal função é absorver tecido ósseo de forma a manter/reparar/remodelar o esqueleto. O ferro é um elemento essencial para a génese de osteoclastos, no entanto, o seu excesso também está associado a doenças esqueléticas, embora os mecanismos não sejam claros. (3)(13)(20)

A relação dos macrófagos e do ferro a nível celular é bastante complexa. Os macrófagos expressam um leque alargado de factores que irão mediar a captação do ferro, enquanto que o efluxo do ferro segue essencialmente dois caminhos: FPN1 para o ferro iónico e receptor Flvcr para ferro heme (contudo mecanismos alternativos poderão também existir). A relação sistema imunitário-macrófagos-ferro também tem um papel muito importante, já que o metabolismo do ferro nos macrófagos e as suas funções imunitárias estão intimamente ligados. Existem estudos com modelos de infecção que demonstram que a sobrecarga de ferro em macrófagos (proveniente de hemólise ou suplementação de ferro) irá interferir com a sua actividade antimicrobiana. (3)(13)(20)

4. Principais patologias associadas ao ferro

Fisiologicamente, os valores normais de ferro variam de 3mg a 4mg. Este ferro é proveniente da dieta e é absorvido e excretado pelos processos anteriormente referidos.(21)

A deficiência de ferro é a alteração hematológica mais comum a nível mundial, tendo uma prevalência de 30% a 20%.(22)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a anemia é definida por uma concentração de hemoglobina <130 g/L (<13g/dl) ou hematócrito <39% num homem adulto, ou hemoglobina <120 g/L (<12g/dl) ou hematócrito de <37% numa mulher adulta.(23)

A deficiência de ferro ocorre quando as quantidades absorvidas não são as suficientes para as necessidades do organismo ou então não são as suficientes para a reposição derivada de uma possível perda de sangue. (22)

Quando ocorre uma hemorragia rápida, o organismo tem a capacidade de fazer a reposição do plasma em cerca de 1 a 3 dias, porém a produção de hemácias é baixa, então caso não haja mais acontecimentos hemorrágicos, a concentração de hemácias normaliza-se dentro de 3 a 6 semanas. Por outro lado, quando há uma hemorragia crónica, a quantidade que é absorvida pelo intestino não é suficiente para haver uma produção de hemoglobina na mesma velocidade na qual ela é perdida e como consequência disso as hemácias que são sintetizadas são em muito menor quantidade que o normal, contendo assim uma quantidade de hemoglobina inferior ao esperado e dando origem a anemias que neste caso são microcíticas e hipocrómicas. (22)(13)(3)

Relativamente aos factores etiológicos, as anemias também podem ser provocadas por razões nutricionais (sendo o mais comum o vegetarianismo, um dos problemas mais recentes devido à não ingestão de carne e derivados de animais); podem ocorrer ainda em mulheres em idade reprodutiva, idosos e doentes psiquiátricos, grupos que apresentam maior probabilidade de terem uma anemia por deficiência em ferro. Por vezes o uso indevido de alguns medicamentos como antiácidos, a ingestão de fitatos, fosfatos, oxalatos e taninos pode ter uma certa influência, visto que estes podem provocar também uma diminuição na absorção de ferro. (22)(13)(3)

4.1. Factores etiológicos da anemia ferropénica

A deficiência em ferro no organismo pode ter variados factores etiológicos orgânicos: um aumento das necessidades de ferro, uma dieta desadequada, uma absorção diminuída ou até perdas aumentadas. Estes factores podem acontecer em indivíduos saudáveis e não significa propriamente que sejam causas de uma patologia efectiva. Contudo, há grupos com uma maior predisposição para serem diagnosticados com uma anemia ferropénica. (24)(14)

- Recém-nascidos e lactantes – a prematuridade, o baixo peso na altura do nascimento, a lactação do leite materno sem suplementação numa idade superior aos 6 meses de vida e um consumo excessivo de leite de vaca.
- Adolescentes – menstruação, dietas inadequadas e rígidas.
- Grávidas ou mulheres que estão a amamentar.
- Vegetarianos.
- Dadores de sangue – mais que 2 doações por ano para mulheres e mais que 3 doações por ano para os homens.
- Doentes em situação de pós-operatório – principalmente os que tiveram hemorragias significativas.
- Doentes com insuficiência renal crónica.

4.2. Causas patológicas

- Diminuição da absorção de ferro – uso de anti-ácidos ou uma menor acidificação do estômago (acloridria), doença celíaca, doença de Crohn, cirurgia gástrica.
- Causas hemorrágicas – anemia hemolítica, malformação vascular, menstruação, neoplasias variadas, doenças inflamatórias do tracto gastrointestinal, hérnia do hiato, uso de AINES ou salicilatos.(24)(14)

4.3. Consequências da anemia ferropénica

Em casos normais, uma anemia causada por deficiência de ferro é facilmente tratável e raramente é causa de mortalidade, todavia tem algumas consequências no organismo. Uma anemia severa pode provocar hipóxia e alteração do sangue, agravando assim patologias subjacentes. No caso de uma anemia grave, a viscosidade do sangue pode diminuir visto que está dependente quase na sua totalidade da concentração de eritrócitos. Essa diminuição da viscosidade sanguínea faz baixar a resistência do fluxo sanguíneo nos vasos periféricos, o que causa um aumento do volume de sangue que retorna ao coração. Em simultâneo, a hipóxia resultante dessa mesma anemia provoca uma vasodilatação periférica que permite que ainda mais volume de sangue retorne ao coração. Estes dois mecanismos proporcionam um aumento do débito cardíaco cerca de 3 a 4 vezes superior ao normal. Assim, uma das principais consequências da anemia é um aumento acentuado da sobrecarga do bombeamento para o coração.(13)(25)(26)(22)(27)(28)

Outra condição que se pode verificar é a policitémia secundária. Quando ocorre uma hipóxia tecidual resultante por exemplo de uma anemia por deficiência de ferro, devido a uma diminuição da quantidade de oxigénio que é transportado para os tecidos, os órgãos hematopoiéticos como a

medula óssea, começam a produzir grandes quantidades de eritrócitos. É um processo compensatório que faz aumentar em quase 30% a produção celular. Com um aumento da produção celular há, por consequência, um aumento da viscosidade do sangue, causando um abrandamento do fluxo do mesmo. Contudo, há também um aumento de volume de sangue, o que tende a aumentar o retorno venoso, por isso o débito cardíaco não se afasta significativamente da normalidade. (13)(25)(26)(22)(27)(28)

Visto que o ferro tem um papel muito importante a nível cerebral, casos de alteração no desenvolvimento cognitivo nas crianças já foram relatados, pois algumas partes do cérebro contêm ferro e nalgumas delas a quantidade de ferro pode ser surpreendente. (13)(25)(26)(22)(27)(28)

A mortalidade em casos de infecção é maior em doentes com anemia associada já que a deficiência de ferro também tem repercussões ao nível do sistema imunitário. A capacidade dos leucócitos matarem microrganismos fagocitados é menor, assim como a habilidade dos próprios leucócitos de se replicarem. (13)(25)(26)(22)(27)(28)

A funcionalidade da tiróide, como a produção de triiodotironina (T3), aparece alterada, tal como a produção e o metabolismo de catecolaminas e de outros neurotransmissores. (13)(25)(26)(22)(27)(28)

4.4. Hemocromatose

A hemocromatose é uma doença de carácter autossómico e com uma maior prevalência nos povos caucasianos. É caracterizada por um aumento da absorção do ferro nos intestinos provocando subsequentemente uma acumulação anormal de ferro ao nível dos tecidos. Assim, podemos dividir a os casos mais comuns de hemocromatose em dois tipos: a hemocromatose clássica, que está associada a uma mutação do gene HFE, e uma hemocromatose que não está associada ao gene HEF mas sim a uma mutação noutros genes, como o caso da hepcidina, um regulador da absorção do ferro recentemente descoberto que está ligado à metabolização do ferro. Um problema na sua expressão pode, assim, ser a condicionante para a maioria dos casos desta doença. (29)(18)(30)

Todavia existem outros tipos de hemocromatose de carácter mais raro mas que também devem ser relatados. Em primeiro lugar temos a hemocromatose juvenil, um tipo de hemocromatose que se pode subdividir em dois tipos – tipo IIa e tipo IIb. Se a mutação ocorrer no gene HJV,1q21, então a hemocromatose é do tipo A, mas se o gene afectado for o HAMP,19q13.1, já é do tipo B. Este tipo de hemocromatose tem a característica de ser autossómica recessiva. Também de carácter recessivo é a hemocromatose relacionada com a mutação no TfR2, e por fim podemos encontrar as

hemocromatoses ainda mais raras que são as autossômicas dominantes em que uma está ligada à mutação da ferroportina e a outra à mutação descrita na cadeia pesada 1 da ferritina. (29)(18)(30)

Com o passar do tempo, o excesso de ferro pode acumular-se em órgãos como o coração, fígado, pâncreas e glândula pituitária. Se esse excesso de ferro não for removido, surge a doença que, não sendo tratada, pode causar a morte. (29)(18)(30)

O excesso de ferro também está ligado a doenças como o cancro e patologias neurodegenerativas como o Alzheimer e Parkinson, onde foram observados depósitos de ferro em doentes com essas patologias. (29)(18)(30)

A relação entre o ferro e a glucose também está afectada no caso de excesso de ferro. Um elevado nível de ferritina sérica está ligado à diabetes tipo II e ocorrências desfavoráveis para sujeitos com síndrome metabólico. Embora as ligações não estejam completamente justificadas, existem várias hipóteses. Por exemplo, o excesso de ferro no fígado poderá causar hiperinsulinémia por diminuir a degradação da insulina e comprometer os caminhos de sinalização/regulação da mesma. Isto é ainda mais relevante em doentes com síndrome metabólico, associado também à alteração dos níveis de fosfodiasterasecolina. (29)(18)(30)

Os sintomas da hemocromatose podem dividir-se em dois grupos distintos. No primeiro, em que a doença se encontra num estadio mais precoce tendo assim um tratamento possível e uma cura, os sintomas mais relatados pelos doentes são a fadiga e dor articular. Depois temos outros sintomas como desconforto abdominal acompanhado de uma discreta alteração do nível de transaminases hepáticas. Já no segundo caso, os sintomas aparecem mais tardiamente e são alguns deles a impotência sexual, diabetes mellitus e uma tonalidade bronzada da pele. (29)(18)(30)

5. Diagnóstico de patologias associadas ao ferro

Anemia ferropénica

Hemograma

O hemograma é uma ferramenta essencial no diagnóstico de uma anemia ferropénica pois documenta a gravidade da mesma. Numa anemia por deficiência de ferro tanto o volume corpuscular médio (VCM) como a concentração de hemoglobina média (CHCM) estão abaixo dos valores normais. Todavia recentemente novos parâmetros têm sido introduzidos como o RDW (distribuição do volume das hemácias) e o VPM (volume plaquetário médio). O RDW tem sido

utilizado para diagnóstico da anemia precoce, evidenciando anisopoiquilocitose mesmo antes do VCM se alterar. (31)(25)(19)(7)(32)(33)

Testes séricos

- Ferro sérico

Em situação de anemia este parâmetro encontra-se diminuído.

Existem vários métodos para a detecção do ferro no plasma humano.

Agentes quelantes cromogénicos para métodos colorimétricos – a reacção de complexos metálicos com agentes quelantes por vezes origina cores intensas e características (absorção na região do visível), que podemos atribuir à transferência de carga do metal para o ligando. Normalmente, a intensidade da cor é dependente da concentração do metal, o que permite a sua quantificação por este método. (31)(25)(19)(7)(32)(33)

Neste contexto, este método tem sido utilizado para a detecção e quantificação de iões ferro (Batofenantrolina (BP) e ácido de batofenantrolinadissulfonatodissódico (BPS); Ferrozina e Ferreno; PSAP nitroso, etc). Também podem ser utilizadas sondas fluorescentes, que também se baseiam nos mesmos princípios de oxidação/redução. (31)(25)(19)(7)(32)(33)

- Saturação da transferrina

Parâmetro importante para o diagnóstico de anemias. Porém, este valor por si só não é indicativo de uma anemia ferropénica pois também se encontra diminuído quando temos anemias de doença crónica. Em casos de anemia ferropénica, a saturação da transferrina encontra-se diminuída cerca de 10%. (31)(25)(19)(7)(32)(33)

- Receptor solúvel da transferrina

Existem na circulação sanguínea, sob a forma solúvel, receptores de transferrina. Estes receptores encontram-se nas membranas das hemácias. À medida que a anemia se agrava, os valores dos receptores de transferrina encontram-se aumentados. Não sendo proteínas de fase aguda, eles podem ser úteis na diferenciação das anemias. (31)(25)(19)(7)(32)(33)

- Capacidade total de ligação ao ferro

Este parâmetro encontra-se aumentado por resultado de uma tentativa do organismo de aproveitar todo o ferro existente. (31)(25)(19)(7)(32)(33)

- Hpcidina

A determinação da concentração de hepcidina pode ser um bom indicador para diagnóstico de vários tipos de anemias. No caso das anemias ferropénicas, a concentração desta hormona encontra-se diminuída. (31)(25)(19)(7)(32)(33)

Hemacromatose

O diagnóstico é feito principalmente através da medição das reservas de ferro, nomeadamente pela avaliação dos níveis de ferritina ou até saturação de transferrina. Em seguida, e caso se verifique uma possível doença, pode-se fazer um teste genético para determinar o genótipo que está associado a essa sobrecarga de ferro no organismo. Em caso de suspeita de lesão hepática, cirrose ou fibrose hepática, pode fazer-se uma biopsia. É de maior importância frisar que um diagnóstico precoce desta doença é imperativo para um tratamento mais eficaz, com menores lesões e com melhor qualidade de vida do doente. (34)(35)

6. Terapêutica das patologias associadas ao ferro

No tratamento de uma anemia ferropénica como primeira abordagem deve ser utilizada uma reposição dietética já que uma das causas mais comuns deste tipo de anemias é, na maior parte das vezes, uma má disciplina alimentar de variadíssimas etiologias. No entanto, essa reposição poderá não ser suficiente para uma normalização dos níveis de ferro e de hemoglobina satisfatória e, nesse caso, ou mesmo quando estamos na presença de uma anemia severa (ou seja anemia que se encontra posicionada no intervalo 6 g/dl – 9,5 g/dl), a terapêutica com ferro deve ser considerada. (28)

A gravidade e a sintomatologia da doença determina o tipo de tratamento que deverá ser instituído. Quando estamos perante uma anemia com hemoglobina sérica inferior a 8g/dl, isto é, uma anemia severa ou muito severa e com sintomatologia de fadiga extrema, aumento da frequência respiratória e/ou sinais de isquémia do miocárdio, uma transfusão sanguínea terá de ser efectuada de imediato. Podem existir, no entanto, casos em que o doente não apresenta nenhum dos sintomas nomeados anteriormente. A terapêutica com sais de ferro deve ser aplicada tendo sempre em atenção que acima de tudo, para um tratamento eficiente, o mesmo tem de ser corrigido tendo em consideração as causas que estão a provocar essa anemia. (28)

6.1. Ferro oral – Terapia de reposição

O ferro é considerado o tratamento de primeira linha, no entanto, irá depender muito do grau de severidade da doença e da tolerância do doente ao tratamento. O ferro é melhor absorvido no duodeno e no jejuno proximal pois é onde as proteínas transportadoras do ferro estão expressas em maior número. Os sais de ferro devem ser administrados com sumo de citrinos, pois em ambiente ácido o ferro tem uma maior optimização de absorção (já em ambiente alcalino ocorre o contrário e a absorção é inibida). Os sais de ferro não devem ser administrados com antiácidos, alguns antibióticos como as tetraciclina, inibidores da bomba de prótons, suplementos de cálcio, leite, café, chá e ovos. Em alguma literatura podemos encontrar que os sais de ferro não devem ser administrados às refeições pois os fosfatos, fitatos e tanatos podem dificultar a sua absorção, contudo como iremos ver de seguida, administrar os sais com as refeições faz parte das estratégias a aplicar quando temos doentes intolerantes aos mesmos. (24)(22)(36)(26)

A intolerância ao ferro é muito comum, havendo assim uma preocupação acrescida com a aderência do doente ao tratamento. Os efeitos secundários são basicamente gastrointestinais, no entanto, muito desconfortáveis (por exemplo: náuseas, obstipação, desconforto epigástrico, diarreia, etc.). Algumas das estratégias que podem ser aplicadas para minimizar o abandono ao tratamento passam por administrar inicialmente uma dose mais baixa que pode ser aumentada gradualmente, tomas variadas em vez de uma toma única, administração com as refeições e até a opção de outra via de administração. O doente deve ser avisado que as suas fezes poderão eventualmente apresentar uma coloração mais escura do que o habitual no decorrer do tratamento, todavia essa característica não apresenta qualquer significado clínico. (24)(22)(36)(26)

A quando da ingestão de grandes quantidades ou a ingestão muito frequente de sais de ferro pode ocorrer uma toxicidade accidental que consequentemente poderá ir de encontro a um diagnóstico de gastroenterite necrotizante, condição de progressão rápida que apresenta sintomas como: vómitos, diarreia, melena, dores abdominais e, em estados mais avançados, colapso cardiovascular e morte. Todo este prognóstico requer medidas rápidas e eficientes. O que normalmente se faz é uma aspiração gástrica e, em seguida, uma lavagem com solução de carbonato para haver a formação de sais insolúveis. Após essa lavagem é aplicado um líquido de deferoxamina, que é um complexo quelante que promove a ligação de íons férricos aos grupos 3-hidroxâmicos da molécula, formando um quelato que é rapidamente excretado pelos rins. (24)(22)(36)(26)

6.2. Ferro – terapia intravenosa

O uso de ferro através da via intravenosa deve ser considerado quando temos casos de anemia grave cuja resposta ao tratamento oral não acontece, quando os doentes não são capazes de tolerar a terapia oral, anemia pós-operatória, e quando há necessidade de uma recuperação hematológica rápida, etc.(37)(25)

Um dos fármacos que pode ser usado é o ferro dextrano, que é um complexo estável que contém hidróxido de ferro e dextrano de baixo peso molecular. Esta mistura apresenta-se como uma solução coloidal contendo aproximadamente 50 mg de Fe/ml. Algumas das outras preparações que podem ser usadas são o complexo ferro-sacarose e o complexo sódio de ferro. A dose de ferro a administrar segue a fórmula clássica de Ganzoni: ferro (mg) $m = \text{peso (kg)} \times [\text{Hb alvo (g/dl)} - \text{Hb actual (g/dl)}] \times 2,4$ + ferro para reservas; estas reservas seguem alguns parâmetros: para peso corporal $> 35\text{kg} \pm 500$ mg; para peso corporal ≤ 66 kg arredondar 100 mg para baixo; para peso corporal > 66 kg arredondar 100 mg para cima. O resultado esperado do tratamento é um aumento da hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl por cada 150 a 200 mg de ferro intravenoso administrado e um efeito eritropoético com resposta positiva, ou seja com um aumento de hemoglobina ≥ 2 g/dl de 2 a 4 semanas. (37)(25)

No manuseamento do medicamento devem ser usadas duas agulhas distintas, uma para retirar o medicamento e outra para ser administrada a injeção propriamente dita, pois os compostos são responsáveis por atribuir uma coloração acastanhada aos tecidos no local da injeção. (37)(25)

Alguns dos efeitos secundários descritos são: cefaleias, febre, vômitos, náuseas, vasodilatação cutânea, broncospasmos, sabor metálico, urticária, dor torácica, hipotensão, anafilaxia. Os doentes devem ser monitorizados quanto a possíveis sinais de hipersensibilidade nos primeiros 30 minutos após administração. (37)(25)

6.3. Tratamento da hemocromatose

O excesso de ferro é tóxico para as células pois ele pode provocar a produção de radicais livres bem como da reacção de Fenton. Por essa razão é da maior importância baixar os níveis no organismo até se atingir valores considerados normais.(38)(15)(34)(35)

6.3.1. Flebotomia (sangria)

Como terapêutica de primeira linha temos a flebotomia, ou sangria, que consiste na remoção de sangue, como se de uma doação se tratasse. Este procedimento tem sempre que ser efectuado com assistência médica e o volume de sangue a ser retirado pode variar de 250cc até 600cc, podendo continuar até se atingir os 25ng/ml de ferritina. Contudo, após esse valor ser atingido, há que mantê-

lo e não deixar que o ferro se volte a acumular nos tecidos. Para evitar isso, procede-se a uma terapia de manutenção que consiste em extracções, mas desta vez de 3 a 4 vezes por ano. (39)

6.3.2. Terapia com quelantes

Quando a flebotomia não é possível porque há uma anemia associada ou complicações cardíacas, a estratégia utilizada é a terapia com quelantes, que promovem a excreção do ferro em excesso através da urina. Alguns dos quelantes utilizados são a deferoxamina, deferasirox, deferiprona e inibidores da bomba de protão. (38)

7. Conclusões

O ferro é um ião cuja falta desde cedo foi ligada à possível origem de patologias sanguíneas. É um factor essencial para a síntese da série vermelha, crucial para o seu bom funcionamento. A importância do ferro no transporte de oxigénio nunca irá ser contestada e essa sua função irá permanecer no topo das prioridades vitais.

A evolução científica tem permitido a criação de novos e mais sensíveis métodos de diagnóstico. Em relação à terapêutica, a mesma tende a ser mais direccionada e personalizada, mantendo sempre a base sólida e eficaz já existente.

Uma das principais funções metabólicas dos macrófagos é eliminar os eritrócitos senescentes e danificados, e reciclar o ferro de modo a manter a homeostase celular e sistémica do ferro. O papel dos macrófagos irá preservar a homeostase do ferro e a integridade dos tecidos. Sob condições fisiológicas os macrófagos reciclam o ferro para eritropoiese, no entanto, sob stress hemolítico, os mesmos irão destoxificar o heme para prevenir toxicidade induzida pelo ferro nas células do parênquima e tecidos. Só recentemente é que a função das diferentes populações de macrófagos específicos de tecido têm vindo a ser estudadas para o seu potencial no metabolismo do ferro. As novas tecnologias emergentes nestes ramos irão ajudar a desenvolver este tema na extensão e pormenor merecidos.

É inegável que estamos numa era de re-descoberta do ferro. Muitos mecanismos de autorregulação locais estão a ser desmistificados, os órgãos precisam de impedir a toxicidade causada pelo ferro e desenvolveram os seus próprios mecanismos para tal, e no centro temos então a relação ferro-macrófagos (também esses, específicos de cada órgão/sistema).

Há também dados muito entusiasmantes em relação ao papel do ferro no sistema imunitário, novamente, a relação ferro-macrófagos é o centro das atenções. A ideia do controlo da homeostase macrófago-ferro é uma maneira promissora para aprimorar as funções imunológicas e alterar processos de doenças mielóides, infecções, doenças autoimunes, arteriosclerose e, possivelmente até processo cancerígenos.

Em suma, estas descobertas do sistema imunitário inato (relação macrófagos/ferro), que apoia e regula a imunidade adaptativa, sendo ao mesmo tempo indispensável para o desenvolvimento, homeostase e reparação dos tecidos, são certamente uma área de investigação que virá a dar muitos frutos.

Referências bibliográficas

1. Zdanowicz M. Essentials of Pathophysiology for Pharmacy. Editora CRC Press; 2002. 246 p.
2. Betts JG, College T, Desaix P. Anatomy & Physiology [Internet]. Rice University OpenStax; 2017. 787-846 p. Available from: <http://cnx.org/content/m46676/latest/?collection=col11496/latest>
3. Widmaier E, Raff H, Strang K. Vander's Human Physiology. 11th ed. McGraw-Hill; 2006.
4. Negri JL. Metabolismo do ferro e eritropoiese. Ac&T Científica. 2013;1:10.
5. Porto G, Oliveira S, Pinto J. Hepcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro. J Port Gastreenterologia [Internet]. 2012;18:26–32. Available from: http://www.scielo.oces.mctes.pt/scielo.php?pid=S0872-81782012000100005&script=sci_arttext
6. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;2(14):199–203.
7. Lemos ADR, Ismael LAS, Boato CCM, Borges MTF, Rondó PHDC. A hepcidina como parâmetro bioquímico na avaliação da anemia por deficiência de ferro. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(5):596–9.
8. Beirão D. Hepcidina : Biomarcador do Metabolismo do Ferro e de Doença Artigo de Revisão Bibliográfica. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2016.
9. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004;113(9):1271–6.
10. Ganz T. Hepcidin , a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood J. 2003;102(3):783–8.
11. Song SNJ, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. Blood J. 2010;116(18):3627–34.
12. Andrews N. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. J Clin Invest [Internet]. 2004;113(9):1251–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4350926>
13. Guyton A, Hall J. Guyton e Hall Tratado de Fisiologia Médica. 11th ed. Elsevier; 2006. 1128 p.
14. British Columbia Medical Association. Iron deficiency: Investigation and management [Internet]. Guidelines & Protocols Advisory Committee 2010 p. 1–6. Available from: http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/iron_deficiency.pdf
15. Finch CA. Hemochromatosis Treatment Is Easy, Diagnosis Hard. West J Med. 1990;153(3):323–5.
16. Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2010;32:08–17. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000800003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
17. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos

- em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;5:390–7.
18. Gomes N. Repercussões Endocrinológicas da Hemocromatose. Faculdade de Medicina de Coimbra; 2015.
 19. McDonald G, Paul J, Cruickshank B. Atlas de Hematologia. 5th ed. Editorial Medica Panamericana; 1988. 269 p.
 20. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. “Pumping iron” - how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch Eur J Physiol. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*; 2017;469(3–4):397–418.
 21. Hirayama T, Nagasawa H. Chemical tools for detecting Fe ions Tasuku. *J Clin Biochem Nutr*. 2017;60(1):39–48.
 22. Cançado RD, Chiatton CS. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2009;32(3):240–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000300011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 23. Kasper D, Fauci A, Hauser S. Harrison’s Manual of Medicine. 19th ed. McGraw-Hill; 2016.
 24. Alleyne M, McDonald H, Miller JL. Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008;121(11):943–8.
 25. Martins M. Tratamento da anemia ferropênica: estado da arte e prática clínica na Beira Interior. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina. Universidade da Beira Interior; 2010.
 26. Batista Filho M, Souza AI De, Bresani CC. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual. *Cien Saude Colet*. 2008;13(6):1917–22.
 27. Kraemer K, Zimmermann MB. Nutritional Anemia [Internet]. Worldwide prevalence of anemia in preschool aged children, pregnant women and non-pregnant women of reproductive age. SIGHT AND LIFE Press; 2007. 414 p. Available from: http://www.sightandlife.org/fileadmin/data/Books/Nutritional_anemia_book.pdf
 28. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: A gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):548–59.
 29. Santos PCJL. Hemocromatose hereditária: associação entre as mutações no gene HFE e o estado de ferro em doadores de sangue e pesquisa de mutações nos genes HFE, HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1 em pacientes com sobrecarga de ferro primária. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 2010.
 30. Santos PCJL, Cançado RD, Terada CT, Guerra-Shinohara EM. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2008;31(3):192–202. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000300016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 31. Rosenfeld R. Hemograma complete blood count. *J Bras Patol e Med Lab*. 2012;48(4).
 32. Bain B. Haemoglobinopathy Diagnosis. 2nd ed. Blackwell Publishing, Ltd; 2006. 326 p.
 33. Bainton D, Finch C. The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am J Med*. 37(1):62–70.
 34. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV., Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver

- Diseases. Hepatol J. 2011;54(1):328–43.
35. Bacon B. Hemochromatosis: Diagnosis and management. Gastroenterol J. 2001;120(8):718–25.
 36. Beatriz C, de Mattos B, Silla L. Anemia Por Deficiência De Ferro. SAS/MS n° 1.247 Portugal; 2014 p. 27–46.
 37. Fuchs F, Wannmacher L, Ferreira M. Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional. 3rd ed. Guanabara Koogan; 2004. 1074 p.
 38. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. Blood J. 2010;116(3):317–25.
 39. Phlebotomy Guidelines for Patients with Hereditary Hemochromatosis. Vol. 41. 2011.